FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 771

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Josiane, Suzanne LEMAIRE

Née le 19 Mai 1935, à Leval (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 196

L'EVOLUTION DU TRAITEMENT DES HEMORRAGIES PAR INCOAGULABILITE SANGUINE EN OBSTETRIQUE

Président : M. MERGER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Josiane, Suzanne LEMAIRE

Née le 19 Mai 1935, à Leval (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 196

L'EVOLUTION DU TRAITEMENT DES HEMORRAGIES PAR INCOAGULABILITE SANGUINE EN OBSTETRIQUE

Président : M. MERGER, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); - *Cochin :* Leger (L.); - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.); - *Pitié :* Cordier (G.); - *Saint-Antoine :* Gosset (J.); - *Salpêtrière :* Sicard (A.); - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)

Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

AU SERVICE DE MATERNITÉ
DU CENTRE HOSPITALIER DE MONTFERMEIL

A Monsieur le Professeur P. MERGER

Professeur de la Chaire de Clinique Obstétricale (Saint-Antoine)
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur (Santé Publique)
Expert auprès de la Cour d'Appel

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Jacques BONHOMME

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de la Région de Paris
Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique
du Centre Hospitalier de Montfermeil

Qui nous a conseillée et aidée à réaliser ce travail, qui nous a fait profiter de son expérience et de son enseignement, et qui nous a guidée au cours de nos études.

Avec notre respectueuse reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0070

La description des hémorragies par incoagulabilité sanguine n'apparaît dans la littérature qu'à la fin du XVIII[e] siècle. Depuis cinquante ans, mais surtout au cours des dix dernières années, l'étiologie, la pathogénie et le syndrome biologique de ces hémorragies se sont précisés. Le pronostic s'en est trouvé transformé avec la pratique de plus en plus répandue des transfusions, avec l'utilisation du fibrinogène et surtout grâce à l'apparition dans la pharmacopée des inhibiteurs d'enzymes.

Le traitement de ces hémorragies a d'abord été empirique, fait de transfusions massives de sang et de plasma dans le but de restituer la masse sanguine et d'apporter tous les facteurs de la coagulation.

Par la suite, les biologistes mettaient en évidence la disparition totale ou partielle du fibrinogène circulant, dans ces hémorragies. En même temps, l'extraction industrielle du fibrinogène était devenue réalisable. La conjonction de ces deux faits permettait d'entreprendre une thérapeutique fondée sur une donnée physio-pathologique.

Mais certaines hémorragies restaient incoercibles malgré les transfusions et le fibrinogène. Leur étude a permis de montrer la présence dans le plasma de substances lytiques. La découverte des inhibiteurs d'enzymes s'opposant à la formation de ces substances ou les détruisant est le terme ultime, pour le moment, de cette évolution thérapeutique.

En obstétrique, les hémorragies par incoagulabilité sanguine surviennent chez des femmes jeunes et en bonne santé ; le syndrome hémorragique est à lui seul toute la maladie. C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier parallèlement l'évolution du traitement et l'évolution du pronostic de ces hémorragies au cours de la puerpéralité.

DEFINITION

Les hémorragies par incoagulabilité sanguine sont caractérisées par la diminution ou même la disparition du fibrinogène dans le sang circulant, ainsi que par une activité lytique anormale. Elles surviennent chez des femmes enceintes dont l'hémostase était jusqu'alors normale.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Morgagni, en 1769, avait signalé des incoagulabilités sanguines au cours de morts violentes, mais il appartient au physiologiste français Dastre, en 1893, de créer le terme de fibrinolyse.

En 1906, Morawitz démontre que cette incoagulabilité est liée à l'absence de fibrinogène.

En 1933, Tillett et Garner isolent des cultures de streptocoques, un enzyme protéolytique agissant sur la fibrine : la fibrinolysine.

En 1936, Dieckmann met en évidence l'absence du fibrinogène au cours du décollement prématuré du placenta.

Puis, en 1948, Maloney et ses collaborateurs publient un syndrome d'hémorragie de la délivrance avec incoagulabilité et afibrinogénémie qu'ils parviennent à traiter par une perfusion de sang frais et de fibrinogène.

En 1951, paraissent les premiers travaux (Grasset, Fiehrer, Bauman) et, en 1961, Merger et Lévy rapportent les premiers cas de fibrinolyse traités par l'inhibiteur de Kunitz.

Depuis cette date, les publications rapportant les cas de fibrinolyse traités se sont multipliées et de nouveaux médicaments ont été découverts.

CHAPITRE II

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le syndrome apparaît surtout au décours de la délivrance. Pour le bien comprendre, il faut rappeler la physiologie de la délivrance et de l'hémostase.

I. — DELIVRANCE

a) *Après l'accouchement,* existe une période de repos physiologique : l'utérus revient sur lui-même, le placenta augmente en épaisseur. Il se produit donc un tiraillement dans le sens des amarres placentaires, car le placenta n'est pas élastique. Puis se produit la rupture de ces liens au niveau du plan de clivage, c'est-à-dire au niveau de la zone profonde. Cette rupture ouvre les sinus maternels et provoque le décollement du placenta.

b) Une quinzaine de minutes après l'accouchement, la femme ressent des contractions régulières et douloureuses.

Alternativement, le fond utérin se trouve soit au-dessus, soit au-dessous de l'ombilic. Les contractions complètent le décollement du placenta formant un hématome rétro-placentaire physiologique et le placenta glisse dans le segment inférieur.

c) *Après la délivrance,* l'utérus revient sur lui-même et une hémostase transitoire est assurée par la rétraction des fibres musculaires utérines : ce sont les classiques ligatures vivantes.

C'est à ce niveau que va se former un caillot qui assurera l'hémostase définitive.

II. — FORMATION DU CAILLOT

La thrombine ne préexiste pas dans le sang circulant. Elle provient de la transformation de la prothrombine, glycoprotéide existant en solution dans le plasma sous l'influence de divers éléments. Les principaux sont :

a) *La thromboplastine :*
— d'origine endogène : l'activation successive du facteur XII (Hageman), facteur XI (P.T.A.), facteur IX (antihémophilique B), facteur VIII (antihémophilique A), facteur X (Stuart), facteur V d'Owren ou proaccélérine et facteur 3 ou lipoïde d'origine plaquettaire, conduit à la formation d'une thromboplastine directement active sur la prothrombine ;
— d'origine exogène, libérée par les différents tissus lésés. Elle réagit avec le facteur VII (proconvertine), puis le facteur X et V en donnant une thromboplastine exogène active. La présence de calcium ionisé est nécessaire à la thromboplastine-formation.

Il est probable que le facteur V s'unit à la thromboplastine sous l'influence des sels de Ca et que la prothrombine subit une sorte de digestion, grâce à quoi elle se transforme en thrombine.

b) Ensuite *le fibrinogène :* globuline préexistant dans le sang, se transforme en fibrine sous l'influence de la thrombine.

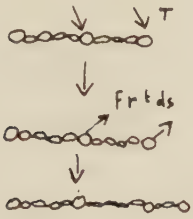
Il s'agit d'une polymérisation, plusieurs molécules de fibrinogène se réunissant pour devenir une plus grosse molécule : la fibrine globuline insoluble qui précipite en formant la trame du caillot.

En se reportant à des travaux récents comme ceux de Hall et Slayter (1959), Lorald (1961), on peut tenter de visualiser la surface de la fibrine : la molécule de fibrinogène comporterait une chaîne spirale avec trois régions de structures complexes :

Après contact avec la thrombine, elle se transforme en fibrine monomère et se polymérise. Les lésions se font bout à bout et côte à côte.

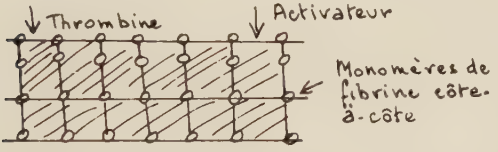
Puis le filament de fibrine présente une surface qui attire l'activateur du plasminogène et la thrombine.

La surface d'attraction de ces parties est sensée être liée à une large bande de molécules de fibrine polymérisée par des liaisons latéro-latérales. Les ions calciques, les plaquettes semblent y être attachés.



Modification de la molécule de fibrinogène sous l'influence de la thrombine avec libération de fibrinopeptides et allongement de la molécule

Polymérisation du monomère de la fibrine par liaison terminolatérale (filament) ou latéro-latérale (bande)



Surface présentée par la fibrine comprenant les monomères de la fibrine associés côte à côte. Thrombine et activateur sont adsorbés par cette surface

III. — LYSE DU CAILLOT

Soixante-douze heures après sa formation, le caillot se lyse sous l'effet d'un enzyme protéolytique : la plasmine.

Cet enzyme présente une spécificité de substrat tant pour le fibrinogène que pour la fibrine. Il détruit aussi certains composants protéiniques du système de coagulation : facteur V, facteur VII et prothrombine.

Il existe dans le plasma sous une forme inactivée, le plasminogène : béta-globuline de poids moléculaire 140.000. Il semble avoir une affinité spécifique pour la fibrine (Ambrus, 1959), puisqu'il peut être adsorbé à la surface de la fibrine.

Le plasminogène est activé par des kinases d'origine plasmatique, tissulaire ou bactérienne. La présence dans le plasma de traces d'activateurs est probablement normale, mais celui-ci est si rapidement libéré par les parois des vaisseaux sanguins après un quelconque traumatisme, qu'il est difficile d'en être certain (FEARNLEY, 1953 ; SAWYER, 1960).

Le lieu privilégié pour la formation de l'activateur semble être la paroi vasculaire elle-même (TOOD, 1959).

Il existe d'autre part des inhibiteurs agissant soit au niveau des activateurs du plasminogène, soit au niveau de la plasmine, l'empêchant d'être active.

Deux sortes d'antiplasmine sont connues dans le plasma : une α_1-globuline et une α_2-globuline, d'action plus rapide (NORMAN et HILL, 1958). Les plaquettes, lorsqu'elles sont lésées, ont aussi une action antiplasmine.

L'activité lytique est la résultante d'un équilibre entre ces différents corps. Si les activateurs du plasminogène augmentent, ils peuvent déborder le système inhibiteur et la lyse du caillot se produit.

IV. — COAGULATION ET ETAT GRAVIDIQUE

Pendant une grossesse normale, les taux de fibrinogène, de la proconvertine et de la prothrombine augmentent.

Néanmoins, l'activité lytique reste normale pendant la grossesse, le travail et la délivrance. Par contre, quelques heures après la délivrance, il se produit une augmentation de l'activité fibrinolytique.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

Les hémorragies par incoagulabilité sanguine se rencontrent fréquemment au décours des hématomes rétro-placentaires (6 sur nos observations) et la gravité semble être en rapport avec l'importance du décollement.

On les voit aussi dans les rétentions d'œuf mort et surtout dans les rétentions de plus de vingt et un jours de grossesse de six mois et plus. Dans ce cas, en effet, le taux de fibrinogène est souvent inférieur à 1 gramme.

On les rencontre aussi dans les rares cas d'embolies amniotiques liées ici au passage du liquide amniotique dans la circulation maternelle.

En dehors de ces cas classiques, elles peuvent survenir :

— au cours d'avortement spontané ou provoqué (2 cas dans notre étude);

— au cours d'accouchements normaux (2 cas) ou dystociques (1 cas);

— et même de grossesse extra-utérine.

CHAPITRE IV

PHYSIO-PATHOLOGIE

A la suite d'une lésion du placenta ou de la caduque, se produit le passage d'un facteur déterminant le trouble de coagulation. Ce passage est favorisé par l'augmentation de la pression intra-utérine par rapport à la pression veineuse maternelle par exemple dans l'hématome rétro-placentaire ou lors d'abus d'ocytociques.

Ce passage peut se produire aussi dans l'embolie amniotique par brèche de la caduque et dans la rétention d'œuf mort par autolyse.

Ces faits permettent d'envisager trois théories.

I. — THEORIE THROMBOPLASTIQUE

La thromboplastine transforme la prothrombine en thrombine, permettant ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine. L'utérus, la caduque et le placenta sont riches en cette thromboplastine tissulaire. Dans certaines conditions, elle se libère brutalement, passe dans les vaisseaux où elle provoque des réseaux de fibrine tapissant l'endothélium.

Le sang privé de son fibrinogène devient incoagulable.

Ceci s'explique dans les hématomes rétro-placentaires par augmentation de la pression intra-ovulaire qui distend la caduque. Celle-ci se rompt et permet ainsi le passage de substances dans la circulation maternelle. Le même phénomène se produit en cas d'abus d'ocytociques ou dans les accouchements gémellaires.

Les preuves de ce mécanisme ont été apportées par différentes autopsies montrant le passage du liquide amniotique dans la circu-

lation maternelle, ainsi que par des expériences consistant à injecter du méconium ou du liquide amniotique dans la circulation déclenchant ainsi une incoagulabilité sanguine.

II. — THEORIE FIBRINOLYTIQUE

Le fibrinogène du sang est détruit par un enzyme, la plasmine qui circule normalement sous forme inactivée : le plasminogène. Ce dernier peut être activé par la plasminokinase qui existe en grande quantité dans l'utérus, déclenchant ainsi une fibrinolyse. Mais cette théorie ne permet pas d'expliquer la présence de coagulation intra-vasculaire à distance du foyer utérin.

III. — THEORIE MIXTE

Il semble qu'en obstétrique l'incoagulabilité sanguine soit due à une succession de ces deux processus.

D'abord libération massive de thromboplastine provoquant dans les vaisseaux maternels une série de coagulations et l'utilisation du fibrinogène. Puis se produit une réaction de défense face à ces thrombi par une fibrinolyse et une protéolyse complétant ainsi le tableau.

CHAPITRE V

CLINIQUE

I. — SIGNES CLINIQUES

1) Tableau aigu :

C'est le plus fréquent en obstétrique. Il s'observe le plus souvent après la délivrance (5 cas parmi nos observations), mais peut également survenir au cours du travail (2 cas).

Il s'agit d'une femme qui saigne, soit qu'elle continue de saigner, soit qu'elle se mette à saigner après une délivrance naturelle et complète.

L'utérus est bien rétracté ; malgré cela, lorsqu'on appuie sur le fond utérin, il *n'y a pas d'issue de caillots.*

Le sang recueilli au niveau de la vulve ne coagule pas et le sang prélevé au pli du coude est incoagulable.

L'attention n'est toujours pas attirée immédiatement par le filet de sang continu qui augmente au moment des C.U., à moins que les particularités de l'accouchement ne fassent craindre l'apparition de ce syndrome. Pourtant, il est nécessaire que le diagnostic soit précoce, car rapidement va s'installer un état de choc :

— pâleur, cyanose, dyspnée, sueurs ;
— tachycardie ;
— chute tensionnelle ;
— angoisse, refroidissement.

Des ecchymoses peuvent apparaître en différents points du corps, ainsi que des hématomes, des gingivorragies.

Evolution :

Cette hémorragie réagit mal aux ocytociques et aux hémostatiques. En l'absence de traitement, le sang reste incoagulable et la mort se produit quelques heures après dans un tableau de choc.

Sous l'effet d'un traitement approprié, le syndrome rétrocède le plus souvent, mais des troubles peuvent survenir dans les suites :

— anurie par nécrose rénale ;
— thrombophlébites et embolies pulmonaires ;
— et plus tard, constitution d'un syndrome de Sheehan.

Le pronostic obstétrical d'avenir ne semble pas influencé par cet accident, mais plutôt par l'étiologie de ce syndrome.

2) Tableau subaigu :

Il s'agit d'accidents hémorragiques où le trouble de la coagulation reste localisé à l'utérus. Le sang périphérique coagule normalement. Il s'agit vraisemblablement d'une fibrinolyse locale. La destruction tissulaire au niveau du placenta a libéré des activateurs du plasminogène qui entraînent une lyse rapide du caillot. Mais la quantité de ces activateurs qui passent dans la circulation sanguine est insuffisante pour déborder le système inhibiteur et modifier la coagulation.

Certaines de ces hémorragies s'arrêtent spontanément, les autres sont très sensibles au traitement médical.

3) Tableau suraigu :

A l'opposé, existent des formes généralisées avec hémorragies diffuses :

— ecchymoses sous-cutanées ;
— hémorragies au point de piqûre ;
— gingivorragies ;
— hématuries.

II. — EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Il s'agit de confirmer au plus vite le diagnostic clinique. Il faut donc avoir à sa disposition un test simple appréciable d'urgence.

Ce test consiste à mettre en contact 1 cm^3 de sang et une goutte de solution de thrombine concentrée. S'il se produit un caillot, c'est qu'il reste du fibrinogène en circulation.

Ce caillot est conservé à 37° et on note le temps de lyse (normalement le dernier est de soixante-douze heures). Plus le temps d'apparition de la lyse est court, plus la fibrinolyse est intense. Si le caillot ne se forme pas, l'afibrinogénémie en est peut-être la cause, mais l'excès d'antithrombine comme l'héparine peut-être une cause d'erreur.

Pour éliminer cette cause d'erreur, on fait agir sur le mélange précédent une goutte de bleu de toluidine à 1 ‰. Si le caillot ne se produit pas, il s'agit d'une afibrinogénémie. On étudie alors le temps de lyse du caillot plasmatique ou d'euglobuline produit par le mélange plasma pathologique et plasma normal. Ce temps de lyse sera court en cas de fibrinolyse et de fibrinogénolyse et apparaîtra dans les délais normaux en cas d'afibrinogénémie par hyperthromboplastinémie.

On peut mesurer le degré de l'hyperactivité fibrinolytique par le test de Von Kaulla dont le principe est simple.

Il s'agit d'acidifier à pH 5,2 un plasma dilué au 1/15e ou 1/20e. Ainsi précipite une fraction des euglobulines contenant fibrinogène, plasminogène, plasmine et activateurs. Les inhibiteurs sont dans la partie qui surnage. En l'absence de ces inhibiteurs, la lyse spontanée du caillot formé par la coagulation des euglobulines est très rapide : trois heures.

En cas de fibrinolyse, cette lyse est plus rapide encore, pouvant donner des chiffres de 15 mn.

Marchal, Samama et Yver proposent l'interprétation suivante :

Temps	*Interprétation*	*Danger hémorragique*
0 à 10 mn	Lyse aiguë	+++
10 à 30 mn	Lyse franche	+
30 à 60 mn	Lyse modérée	0 ou ±
60 à 120 mn	Lyse fruste	0

Les autres tests sont différés et confirment le diagnostic. Ce sont :

a) *Thrombodynamographie* qui donne pour la fibrinolyse une image en fuseau pathognomonique.

Elle renseigne en outre sur la vitesse de coagulation et sur le couple fibrinogène-plaquettes.

b) *Evaluations répétées du temps de Quick :* l'allongement du temps de Quick est en rapport avec une diminution de plus en plus marquée du taux de l'accélérine, puis de la convertine, de la prothrombine et enfin du fibrinogène.

c) *Dosage de fibrinogène :* son intérêt est surtout rétrospectif car ce dosage est long. On rappelle qu'il faut prélever le sang sur citrate additionné d'inhibiteur d'enzymes pour éliminer une lyse *in vitro*.

d) Il existe encore d'autres tests tels que :

— le test des plateaux de fibrine (ASTRUP) qui mesure l'activité lytique spontanée du plasma ;

— la recherche des excès de plasminogène (SOULIER) ;

— dosage de la proaccélérine.

CHAPITRE VI

MOYENS THERAPEUTIQUES

Nous les étudierons par ordre chronologique :

I. — LE SANG

Il fut le premier utilisé. Il est à noter des guérisons d'hémorragies par incogulabilité sanguine en obstétrique par apport massif de sang frais.

II. — LE FIBRINOGENE

Il s'agit de la fraction de protéine plasmatique coagulable par la thrombine. On l'extrait d'un plasma par fractionnement à l'éthanol. Il se présente en flacon contenant un produit desséché à redissoudre dans de l'eau distillée ou de soluté glucosé à 3,5 ou 7 ‰ avant d'injecter en I.V. Jusqu'en 1960, il a été la seule thérapeutique des fibrinolyses obstétricales et l'on note à son actif de nombreuses guérisons aux doses de 4 à 12 grammes.

III. — ANTI-ENZYMES

La découverte des inhibiteurs d'enzymes a parfois été l'effet du hasard. Seul un petit nombre d'entre eux est passé dans le domaine de l'utilisation thérapeutique.

1) Inhibiteur de Kunitz :

En 1936, KUNITZ et NORTHOP ont obtenu, par cristallisation à partir du pancréas, un inhibiteur de trypsine dont la production industrielle est possible en 1958. C'est l'iniprol. L'iniprol est une solution concentrée de l'inhibiteur de Kunitz. Il s'agit d'un polypeptide de poids moléculaire 9.000, de formule inconnue, stable en solution ; soluble dans l'eau, ce qui permet d'atteindre de hautes concentrations. Il inhibe la trypsine. Cette propriété est due à la formation rapide d'un complexe stable entre l'enzyme et l'inhibiteur au pH > 3, selon une réaction stœchiométrique, c'est-à-dire qu'une molécule d'inhibiteur se fixe sur une molécule d'enzyme. Il est étalonné en unités I.P., unité capable d'inhiber l'activité d'une unité Schwert et Takénaka de trypsine. Bien toléré, son métabolisme est inconnu, ainsi que son élimination.

Son action est rapide. Il agit dès la deuxième minute et atteint son maximum vers la trentième minute, et sa présence est rare après deux heures et demie. On l'administre en I.V. à la seringue pour sa dose de charge, puis en perfusion pour le maintien de son action à la dose de 3 à 10.000.000 U.P.

2) Inhibiteur de Frey :

En 1953, l'inhibiteur de Frey, ou Zymofren, apparaît en thérapeutique humaine.

Polypeptique obtenu à partir de la parotide de bœuf. Son poids moléculaire est de 12.000 et sa formule est inconnue. Il est stable en solution aqueuse et titré en unité anticallicreine (quantité de produit qui, à pH 8, peut inactiver de 50 % après un contact de deux heures à température ordinaire, 2 unités de callicréine).

Il agit sur la trypsine, la chymotrypsine et la plasmine. Son mode d'action est identique à celui de l'iniprol.

On l'utilise par voie intra-veineuse, car il est détruit dans le tube digestif par la pepsine (KASSEL) et subit une inactivation locale par voie intra-musculaire.

Son métabolisme est inconnu.

Des études précises ont permis d'établir une équivalence entre les unités I.P. (iniprol) et A.K. (zymofren). Aussi, une unité de zymofren = 20 unités d'iniprol sur le plan posologique.

Là aussi, on emploie la voie intra-veineuse à la seringue en dose de charge, puis en perfusion de une à trois heures à la dose de 100.000 à 500.000 unités.

3) L'acide epsilon-amino-caproïque :

Son action antifibrinolytique a été découverte par les Japonais, en 1957. C'est un acide aminé de poids moléculaire 132, de structure chimique proche de la lysine.

Il agit en inhibant l'activation du plasminogène en plasmine par des activateurs d'origine tissulaire. Il est aussi mais accessoirement antiplasmine. Son action élective est donc la fibrinolyse. Non toxique, il est absorbé *per os* ou I.V. très rapidement. Son élimination est rapide. Douze heures après injection du produit, tout le médicament est retrouvé dans les urines.

On l'utilise en dose d'attaque de 4 grammes en I.V., puis en perfusion I.V. dans un flacon de sérum glucosé ou salé, ou dans le flacon de sang à la dose de 2 grammes en deux à trois heures.

On consolide son action par une dose d'entretien *per os* de 4 grammes toutes les quatre ou cinq heures (ampoules buvables) pendant cinq à quinze jours.

4) Adjuvants hémostatiques :

Enfin, emploi des adjuvants hémostatiques, comme par exemple le M.D. 141 ou cyclonamine.

Ce produit active les processus normaux de l'hémostase en renforçant la résistance des vaisseaux ; son action est rapide et prolongée (plusieurs jours).

Il agit au niveau de la formation de la thromboplastine, ainsi que sur la polymérisation des monomères de fibrine. Cette activité, peu intense à 37°, devient importante à 30°, température à laquelle coagule le sang en cas d'hémorragie externe ou au cours de l'hémostase chirurgicale. Ce produit ne donne pas d'hypercoagulabilité dans le système circulatoire et ne peut favoriser la thrombose. On l'emploie en dose d'attaque de 1 à 2 ampoules intra-veineuses ou intra-musculaires, puis une ampoule toutes les quatre à six heures.

5) A.C.T.H. et cortisone :

Enfin, l'A.C.T.H. et la cortisone ont été utilisés comme antifibrinolytiques.

CHAPITRE VII

APPLICATION PRATIQUE DE CES MEDICAMENTS

Nous étudierons un certain nombre de syndromes d'hémorragies par incoagulabilité sanguine qui se sont produites dans le service de maternité et de gynécologie du Centre Hospitalier de Montfermeil depuis 1958.

1) En 1958 :

• *Madame Zin...* (n° 540), Musulmane de trente-quatre ans, entre dans le service le 26 novembre 1958, à 10 h 30, en état de collapsus. Elle est pâle, le pouls est à 116, filant. La T.A. à 70-55. Cette femme, à terme, a saigné pour la première fois depuis le début de sa grossesse vers 8 heures.

A l'admission, elle saigne encore et le sang qui s'écoule de la vulve coagule. A l'examen :

— la hauteur utérine est à 43 cm ;
— les bruits du cœur sont inexistants ;
— la présentation céphalique est mobile, le col épais. La dilatation à 2 francs. Les membranes sont intactes.

On pratique une rupture large des membranes associée à l'administration de 20 cg de spartéine intra-musculaire.

Une perfusion de subtosan est installée en attendant le résultat du groupe.

— L'état général s'améliore, les contractions utérines, peu intenses, amènent la dilatation à complète et, à 15 heures, on extrait par forceps une fille mort-née de 4.300 grammes. Cette extraction est suivie de l'expulsion d'un caillot de 300 g.

La délivrance artificielle immédiate montre l'intégrité de la filière pelvi-génitale.

Le globe utérin est bon et la femme reçoit par mesure de sécurité des ocytociques.

— A 15 h 10, apparaissent des hémorragies en nappe, de sang, liquide, incoagulable, qui vont rapidement en augmentant d'intensité ; la femme tombe en collapsus. La T.A. est emprenable, le pouls filant, incomptable.

On injecte alors du sang conservé O + en attendant un donneur et du fibrinogène.

— A 16 h 10, les veines du bras éclatent les unes après les autres.

Après dénudation, on passe 200 g de sang frais.

— A 17 heures, les hémorragies persistent malgré un bon globe utérin ; des hématomes spontanés apparaissent sur les membres.

— A 17 h 30, on passe à la seringue 2 g de fibrinogène et on pose un flacon de plasma. A ce moment, T.C. : 52 mn.

— A 19 h 30, on injecte de nouveau 2 g de fibrinogène à la seringue, puis un flacon de plasma concentré. Les hémorragies s'arrêtent, l'état général s'améliore rapidement.

— A 20 heures, T.A. : 110-170. T.C. : 4 mn.

— A 22 heures, T.C. : 4 mn. Bon état général.

— A 23 heures, fin de la perfusion de plasma concentré.

Au total, la patiente a reçu :

— sang conservé	700 g
— sang frais	900 g
— fibrinogène	4 g
— plasma	4 flacons

Les suites de couches ont été normales, à part une anémie à 2.020.000 G.R.

— Notons dès maintenant que cette femme a réagi aux transfusions de sang de plasma, puisque le sang est incoagulable à 15 h 10 et qu'à 17 h 30 le T.C. est à 52 mn.

De plus, le syndrome a guéri trois heures après l'introduction du fibrinogène.

2) En 1959 :

Il s'agit là d'un avortement provoqué ; à trois mois et demi de grossesse. L'agent abortif était des injections répétées d'eau bouillie.

• *Madame Pierrette G...* (n° 192), trente ans, entre dans le service le 24 octobre 1959 pour métrorragies en rapport avec différentes tentatives d'avortement ; le col étant fermé, l'expectative sous antibiotiques et antispasmodiques est observée.

— Le 13 novembre 1959, à 11 heures, la situation se modifie :
  — l'hémorragie, de distillante, devient plus importante, nécessitant une transfusion sanguine ;
  — la malade a une température à 39°2 et des frissons ;
  — le col se modifie sous l'effet des contractions utérines. La T.A. est 10-7.

— A 18 h 30, apparition de gingivorragies :
  - T.S. : 4 mn ;
  — T.C. : 16 mn 30 s ;
  — T.A. : 10,5-7,5.

— Vers 18 h 45, expulsion d'un fœtus de trois mois, non macéré.

La délivrance immédiate est suivie d'une importante quantité de caillots organisés.

— A 19 h 15, curage et curetage permettent d'affirmer la vacuité utérine, ainsi que la présence d'un bon globe utérin, mais la malade continue de saigner malgré les ocytociques.

— T.A. : 8,5-6,5.

— A 20 heures, prise de sang au pli du coude. T.C. : > 20 mn.

— A 20 h 30, on injecte 2 g de fibrinogène.

— A 21 heures, on pose un flacon de plasma :
— le globe utérin est bon ;
— l'hémorragie est moins abondante, mais le sang ne coagule pas ;
— T.A. : 9-6.

— A 21 h 25, le sang prélevé au pli du coude coagule en 4 mn, mais le caillot se redissout au bout de 20 mn.

— A 22 h 30, deuxième flacon de plasma. T.A. : 8-5.

— A 0 h 50, pose d'un flacon de sang :
— T.A. : 9-6 ;
— T.C. : 5 mn 30 s ; pas de redissolution du caillot à 2 h 30.

— A 2 h 30, T.A. : 10-6.

La malade ne saigne pas et le T.C. : 5 mn.

Donc, ici, la femme a reçu :
— 2 g de fibrinogène ;
— 2 flacons de plasma ;
— 3 flacons de sang.

A signaler que l'hémoculture aérobie et anaérobie s'est révélée négative et que l'examen anatomo-pathologique du placenta n'a pas montré de lésion particulière. Dans les suites de couches immédiates, des perturbations rénales ont été observées, l'urée est montée à 2,2 g et la concentration uréique urinaire s'est effondrée.

Tout est rentré dans l'ordre en une quinzaine de jours et la patiente ne présente aucune séquelle rénale.

Remarquons dans ce cas :

— que le syndrome hémorragique survient avant l'expulsion du fœtus ;

— que le fœtus n'est pas macéré ;

— qu'après l'introduction du fibrinogène, le sang coagule normalement, mais que le caillot se redissout vingt minutes, témoignant d'une activité lytique importante. Les inhibiteurs d'enzymes ne faisant pas à cette époque partie de la thérapeutique de la fibrinolyse, il y aurait certainement eu intérêt à faire d'emblée une dose plus importante de fibrinogène et à mener une réanimation plus active. Le temps de réaction du syndrome aurait certainement été moindre.

3) En 1961 :

• *Madame Liliane C...* Après un accouchement normal en ville, le 14 octobre 1961, Mme C..., IV^e^ pare de vingt-neuf ans, entre dans le service le 27 octobre 1961, à 17 heures, pour hémorragie abondante. L'utérus gros, mou, le col ouvert permettent de suspecter une rétention placentaire. Sous perfusion de sang iso-groupe, la patiente est révisée. Cette révision ramène un fragment volumineux adhérant à la face latérale droite de l'utérus. Il s'agissait de débris de caduque (histologie). Malgré les ocytociques, la femme continue de saigner et un deuxième flacon de sang est passé sous pression.

— A 18 heures, on prélève du sang au pli du coude dans un tube. Quinze minutes après, la coagulation n'est toujours pas obtenue.

On passe alors 2 g de fibrinogène.

A 20 heures, la malade ne saigne plus :

— la T.A. est 12-8 ;

— le T.C. : 7 mn.

• *Madame Marie-Yvonne S...* (n° 51), trente-neuf ans, entre dans le service le 24 janvier 1961, à 12 h 15, envoyée de clinique pour hématome rétro-placentaire au terme de huit mois de grossesse. La malade arrive en état de collapsus. T.A. : 4, pouls rapide, filant, bien qu'une transfusion iso-groupe ait été installée pour le transport.

Elle présente des œdèmes importants ainsi qu'une albuminurie massive.

A l'examen, la présentation céphalique est haute, mobile, l'utérus tendu ne se relâche pas. Les bruits du cœur sont absents. Les membranes ont été rompues en ville depuis trois heures déjà. Le col est effacé, la dilatation à 5 francs.

Le toucher vaginal déclenche une importante hémorragie. On augmente le débit de la transfusion et la femme reçoit un palfium en intra-musculaire.

— A 13 heures, la dilatation reste inchangée, l'utérus est tendu, on ne perçoit pas de contractions utérines :

— la femme saigne toujours, on note l'absence de caillots ;

— le T.C. : $>$ 30 mn ;

— la T.A. : 8,5-6.

Devant cette situation et l'état de cette femme, fatiguée par un travail déjà long et en état de choc, on décide l'intervention par voie haute.

La mise de la sonde pré-opératoire ramène des urines sanglantes. On installe une perfusion de fibrinogène à l'autre bras et, à l'intervention, on découvre un utérus complètement infarci, bigarré, ardoisé, ainsi que les trompes, les ovaires, les ligaments larges. On extrait par césarienne un garçon mort-né de 2.900 g.

Puis, devant l'étendue de l'infarcissement, on pratique une hystérectomie sub-totale avec annexectomie bilatérale.

Pendant l'intervention, la patiente reçoit 3 flacons de sang et 4 g de fibri-nogène.

— 14 h 45 : fin de l'intervention :

— T.C. : 20 mn, sans redissolution du caillot.

— A 15 heures :
— T.C. : 5 mn ;
— T.A. : 9-5.

La malade a donc reçu :
— 4 g de fibrinogène ;
— 5 flacons de sang ;
— 400 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

A signaler une phlébite, le 4 février 1961, suivie de deux embolies pulmonaires.

Mme S... est sortie en bon état général le 22 février 1961.

Ici, le syndrome, malgré sa gravité, a réagi en deux heures. Mais il faut remarquer une évacuation rapide par césarienne, suivie d'hystérectomie, donc suppression du foyer production d'enzymes lytiques.

• *Madame Solange S...* (n° 160), IX^e^ pare de trente-cinq ans, entre dans le service le 23 mars 1961 pour hémorragie brutale, importante, de sang rouge.

A 13 h 10, à l'admission, le col est effacé, dilatation à 2 francs :
— l'utérus est tendu ;
— les bruits du cœur non perçus ;
— on note de l'albumine dans les urines en quantité importante ;
— la femme saigne et la T. A. est à 8-5.

Sous l'effet des antispasmodiques et de la rupture artificielle des membranes, la dilatation est complète à 17 heures.

Sous couvert d'une transfusion iso-groupe, on pratique une application de spatules sur un garçon mort-né de 2.800 g. L'extraction est suivie d'une hémorragie importante. La délivrance artificielle ramène un placenta de 640 g dont toute la surface est occupée par une cupule. On note alors une bonne rétraction utérine, mais la femme continue de saigner, bien qu'elle ait reçu des ocytociques de façon systématique (intra-musculaire, intra-veineuse, intra-muros). On prélève alors par ponction veineuse du sang du pli du coude.

— A 17 h 30, le sang n'est pas coagulé et la femme se choque brutalement avec T.A. imprenable. Une perfusion de 2 g de fibrinogène est mise en route, en même temps qu'un deuxième flacon de sang est passé sous pression par une autre voie.

— A 18 heures, la T.A. est toujours imprenable. Dans le tube, se forme un caillot superficiel qui se redissout de suite :
— les veines éclatent peu après la mise en route des perfusions, contraignant à la dénudation.

Un deuxième flacon de fibrinogène est alors passé en perfusion, ainsi qu'un troisième flacon de sang.

— A 21 heures :
— T.A. : 8-5 ;
— T.C. : 4 mn ; la malade ne saigne plus.

Donc, en tout, utilisation de :

— 4 g de fibrinogène ;

— 3 flacons de sang ;

— 500 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Les suites de couches ont été sans histoire, à part une anémie qui a nécessité plusieurs transfusions sanguines.

Notons ici l'apparition brutale de l'incoagulabilité sanguine, l'importance de l'hémorragie et du choc consécutif, ainsi que la sensibilité relativement rapide du tableau clinique.

• *Madame Renée Gr...* (n° 381), III^e^ pare, VIII^e^ geste de vingt-six ans, entre dans le service le 11 juillet 1961, à 14 h 50, pour douleurs abdomino-pelviennes d'apparition brutale.

La hauteur utérine est à 34 cm, l'utérus tendu. Les bruits du cœur inexistants.

La présentation céphalique, mobile.

Le col court, dur, perméable au doigt.

L'albuminurie est massive et la T.A. est à 8-4.

Le diagnostic d'hématome placentaire ne fait aucun doute. La femme reçoit le cocktail phénergan - dolosal, et on pratique une rupture artificielle des membranes qui laisse écouler un liquide sanguinolent.

— A 16 h 30, on prélève du sang au pli de coude, et ceci de manière systématique car la femme ne saigne pas.

— A 17 heures :

— le sang n'est toujours pas coagulé et brutalement la parturiente saigne ;

— le sondage ramène des urines sanglantes ;

— la T.A. est à 8-5 ;

— la dilatation est inchangée.

On installe :

— une perfusion de sang iso-groupe à un bras ;

— une perfusion de fibrinogène à l'autre bras.

— A 18 h 30 :

— T.C. : 50 mn ;

— T.A. : 9-5 ;

— dilatation inchangée.

Devant l'échec du traitement obstétrical, après trois heures de rupture artificielle, on décide d'intervenir par voie haute. Pendant l'intervention, la malade reçoit 2 flacons de sang et 2 flacons de fibrinogène.

Par médiane sous-ombilicale, on découvre un utérus bleu, notamment dans sa partie droite. On extrait par césarienne segmentaire un enfant mort-né de sexe masculin pesant 1.740 g.

Le fond utérin est occupé par un énorme caillot noir.

L'épreuve à l'hypophyse (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-murale) permet un début de rétraction utérine.

La coagulation du sang prélevé à la veine réapparaissant, on décide la conservation utérine.

La rétraction utérine se confirme après la fermeture de l'utérus.

Après l'intervention, le T.C. est revenu à la normale et la femme reçoit un flacon de sang en réanimation post-opératoire.

Donc :

— 6 g de fibrinogène ;
— 4 flacons de sang ;
— 500 mg d'hémisuccinate.

L'incoagulabilité s'est donc annoncée par un allongement du T.C. précédant le syndrome hémorragique. La malade a réagi rapidement à l'évacuation utérine. Remarquons que cette dernière a été pratiquée par voie haute.

4) En 1963 :

• *Madame Monique L...* (n° 254), trente-deux ans, VI^e^ pare, IX^e^ geste, entre dans le service le 6 novembre 1963 pour rétention placentaire complète après un avortement provoqué par mise d'une sonde au terme de quatre mois et demi.

Le fœtus a été expulsé la veille au soir. A son admission, on note une pâleur marquée, une T.A. à 9-7 bien qu'elle ait peu saigné chez elle. L'utérus gros, mou, col ouvert. On aperçoit le cordon macéré sortant de O.E. du col. Température : 38°2.

En raison de l'importance de l'hémorragie coïncidant avec l'admission, elle est révisée sous antibiotiques et ocytociques intra-muros à 23 h 30.

— A 2 heures du matin, elle a des frissons et une température à 39°5, elle saigne un peu plus que normalement. Une hémoculture est pratiquée, puis on installe une perfusion d'antibiotiques et on refait des ocytociques en I.M.

Dès cet instant, jusqu'à 5 heures, la T.A. se maintient et l'état général est satisfaisant.

Mais à 5 heures, la femme se remet à saigner en abondance. Il s'agit d'un petit filet continu qui augmente en intensité quand on exprime le fond utérin. Pas de caillot.

On prélève alors du sang au pli du coude que l'on met en présence d'un excès de thrombase : il ne se produit pas de caillot. Ce prélèvement ne coagule pas après trente minutes. Le pouls est bien frappé. La T.A. est à 9-5.

Immédiatement, la malade reçoit 2 g de fibrinogène et on met en route une perfusion de sang iso-groupe.

— A 5 h 30, il se produit une ébauche de caillots qui se redissout trois minutes après.

— A 6 heures, brutalement, la femme se choque et l'hémorragie utérine redevient importante.

La femme reçoit :

— 1 flacon de sang sous pression ;

— 1 flacon de fibrinogène ;
— 1 million d'U. d'iniprol ;
— avec 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

— A 6 h 30 :
— T.A. : 9-5 ;
— T.C. : 30 mn.

La femme continue de saigner anormalement. On décide de vérifier la vacuité utérine. Cette dernière est satisfaisante.

— des ocytociques sont faits ;
— les urines sont claires au sondage.

— A 7 h 30 :
— la malade va bien ;
— T.C. : 10 mn ;
— on refait 1 million d'iniprol.

— A 8 heures :
— T.A. : 10-8 ;
— la femme ne saigne plus ;
— T.C. : 6 mn.

— A 12 heures, la patiente saigne un peu plus que normalement. On lui fait alors 50.000 U de zymofren, ainsi que des ocytociques en perfusions. Les suites sont simples. La malade sort le 12 novembre 1963 en excellent état.

Donc, cette femme a reçu :

— 2 flacons de sang ;
— 4 g de fibrinogène ;
— 2 millions d'iniprol ;
— 50.000 U. de zymofen.

On remarque ici un certain retard du diagnostic du fait même de la circonstance étiologique un peu particulière.

Il faut noter aussi que cette malade a réagi très vite au fibrinogène ; une demi-heure après l'introduction de celui-ci, il y a coagulation. La redissolution du caillot et la réaction du syndrome à l'iniprol font penser plus à une hyperactivité lytique qu'à une afibrinogénémie.

Signaions que cette femme a accouché normalement en avril 1965.

• *Madame Marie-Odile L...* (n° 640), III^e^ pare, IV^e^ geste de trente et un ans, accouche normalement dans le service le 23 août 1963, à 14 h 55, d'un garçon vivant de 3.000 g. La délivrance est normale à 16 heures. En raison des antécédents d'hémorragies de la délivrance aux accouchements précédents, on pratique une révision utérine systématique qui fait la preuve de la vacuité utérine. Des ocytociques sont injectés I.V. et I.M.

— A 18 heures, la femme saignant anormalement, on prescrit des ocytociques.

— A 20 heures, on note la persistance d'un écoulement continu de sang à la vulve, sans caillots, incoagulable.

Au pli du coude :

— T.C. : 27 mn, avec redissolution immédiate du caillot ;

— T.A. : 11-5.

La malade reçoit alors :

— 2 millions d'U. d'iniprol ;

— 4 g de fibrinogène.

— A 23 heures, persistance de l'hémorragie, mais apparition de caillots venant du vagin :

— T.C. : 27 mn ;

— T.A. : 9,5-6.

La malade reçoit :

— iniprol : 2 millions ;

— fibrinogène : 4 g ;

— sang : 1 flacon.

— A 1 heure :

— T.C. : 10 mn ;

— la malade va bien.

Le 24 août 1963, la femme reçoit 500 cm^3 de sang avec 50.000 U de zymofren et la même chose le 25.

Les suites sont simples.

La patiente a donc reçu :

— 8 g de fibrinogène ;

— 1 flacon de sang ;

— 4 millions d'iniprol.

L'accouchement normal de Mme L..., sans emploi d'ocytociques, ne permet pas de trouver une étiologie à l'afibrinogénémie. Il semble ici s'agir d'une fibrinolyse. Peut-être aurait-il fallu augmenter la dose première d'iniprol pour avoir une réponse plus rapide du T.C. et utiliser une dose moindre de fibrinogène. A noter, ici, l'emploi d'une dose importante de fibrinogène ; par contre, le sang a été très peu utilisé.

5) En 1964 :

• *Madame T...* (n° 84), Nord-Africaine, entre dans le service le 15 février 1964, à 11 h 15. Il s'agit de la personne dont nous avons étudié le cas en 1958.

Enceinte de sept mois et demi, elle nous est envoyée pour syndrome hémorragique. La hauteur utérine est à 34 cm, les bruits du cœur ne sont pas trouvés. La présentation céphalique est inaccessible au toucher vaginal. Le col est court, perméable à 2 doigts. La tension artérielle est à 10,5-6.

Il existe une albuminurie confirmant ainsi le diagnostic d'hématome rétro-placentaire et ceci malgré l'importance de l'hémorragie.

La femme est mise sous perfusion de sang iso-groupe et on pratique une rupture artificielle des membranes. Le T.C. est à 12 mn.

— A 11 h 50, la T.A. est à 8-6. La femme saigne abondamment. La dilatation est inchangée. La présentation ne sollicite pas le col et l'hémorragie utérine est toujours abondante avec des caillots.

— A 13 h 05, la situation n'évoluant pas, on extrait par césarienne une fille mort-née de 1.500 g. Le placenta, complètement infarci, ne présente pas de cupule.

— A 13 h 40, au cours de la réfection utérine, on remarque un filet de sang qui coule de la table d'opération à terre. Le T.C. est $>$ 25 mn.

Le sang de la malade, mis en contact avec un excès de thrombase, ne coagule pas.

La malade reçoit alors une perfusion accélérée de 4 g de fibrinogène, puis 2 g plus lentement.

— A 14 h 30, le T.C. n'est pas faisable.

— A 15 heures, passe le huitième gramme de fibrinogène.

— A 16 heures, la coagulation revient à 10 mn et persiste.

Cette femme a reçu en réanimation :

— pré-opératoire : 2 flacons de sang ;
— per-opératoire : 3 flacons de sang ;
— post-opératoire : 1 flacon de sang.

soit au total :

— 6 flacons ;
— 8 g de fibrinogène.

Signalons que, vers 12 heures, cette femme avait reçu 20.000 U de zymofren en un but préventif et, à chaque flacon de fibrinogène, cette même dose, mais les doses sont trop nettement insuffisantes pour entrer en ligne de compte.

Les suites de ce cas ont été simples.

• Le 8 septembre 1964, *Madame Raina R...* (n° 519) entre dans le service au terme de sept mois de grossesse pour syndrome hémorragique. Il s'agit d'une VII^{e} pare de trente-cinq ans. En 1961 et 1963, elle a accouché prématurément de mort-nés macérés.

Se présentant irrégulièrement aux consultations, elle n'a pas suivi de régime. A l'admission, le 8 septembre 1964, à 7 h 30, la hauteur utérine est à 39 cm pour une grossesse de sept mois. La présentation est indéfinissable du fait de l'hypertonie utérine (utérus de bois) :

— le col est fermé ;
— il n'y a pas de bruit du cœur ;
— la T.A. est à 15-10 ;
— albuminurie massive.

Elle reçoit un phénergan - dolosal.

— A 10 heures :

— apparition de contractions irrégulières ;
— le col est court, perméable à 1 doigt ;
— les membranes se rompent spontanément ;

— T.A. : 15-10 ;

— un phénergan-dolosal est de nouveau administré.

— A 11 h 25 : la dilatation est inchangée, mais la tête appuie sur le col. La T.A. est à 12-8. Le pouls bien frappé ; néanmoins, la parturiente présente un teint jaune paille. On installe une perfusion de glucosé et on passe 500 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'hémorragie vulvaire persiste peu abondante et on constate que le sang ne coagule pas. On prélève du sang au pli du coude. Celui-ci, mis en contact d'un excès de thrombase, coagule, mais le caillot s'effrite au bout de dix minutes.

On fait un T.C. et un taux de fibrinogène.

— A 12 heures :

— le sang n'est pas coagulé ; l'hémorragie vulvaire augmente ;

— la T.A. est à 14-10.

On installe une perfusion de sang iso-groupe et on injecte en I.V. 10 g d'hémocaprol. Puis 6 g en perfusion. La dilatation est inchangée.

— A 12 h 45 : les contractions sont régulières, toutes les cinq minutes, mais l'utérus ne se relâche pas entre les contractions :

— le col est perméable à 2 doigts ;

— la tête plonge.

Au rythme de 15 gouttes-minute, on fait couler une perfusion de sérum glucosé contenant deux ampoules de spasmavérine et une demi-ampoule de dolosal. L'état général est satisfaisant :

— T.C. : 15 mn ; pas de redissolution du caillot.

— A 13 h 45, la dilatation est à 8 cm.

— A 14 h 20, la femme accouche d'une fille mort-née de 2.050 g. Le placenta, entièrement décollé, est expulsé immédiatement après l'enfant. Il ne présente pas de cupule. L'examen histologique montrera d'importantes altérations vasculaires, endartérite sténosante et zones d'infarcissement récent.

Une révision utérine est pratiquée immédiatement, ainsi que l'administration d'ocytociques I.M. et IV :

— la T.A. se maintient à 14-10 ;

— le T.C. est à 10 mn.

Néanmoins, on refait 4 g d'hémocaprol intra-veineux.

Les différents examens pratiqués avant l'administration d'acide epsilon-amino-caproïque ont montré :

— un fibrinogène à 2 g ;

— un test de Von Kaulla : fibrinolyse subaiguë.

Cette parturiente a donc reçu :

— 2 flacons de sang ;

— 20 g d'hémocaprol.

Il s'agit donc d'un syndrome subaigu traité rapidement avec une dose de charge d'hémocaprol chez une femme en état général encore conservé. La réanimation et l'hémocaprol ont permis un accouchement par voie basse dans de bonnes conditions.

RESULTATS — REMARQUES

Il est difficile, dans ces observations, de faire la part de l'afibrinogénémie et celle de la fibrinolyse. Cette distinction est toujours difficile en obstétrique où les deux formes étio-pathogéniques s'intriquent comme l'ont fait observer la plupart des auteurs.

Dans les cas d'hématome rétro-placentaire (5 cas) que nous avons étudiés, l'afibrinogénémie est probablement le premier symptôme. Mais nous savons qu'il faut un taux de fibrinogène inférieur à 1 gramme pour avoir un syndrome hémorragique. Dans nos observations, nous n'avons qu'un seul dosage de fibrinogène à 2 grammes dans un cas de fibrinolyse subaiguë.

En reprenant ces observations, nous remarquons que les plus graves cliniquement avec hématurie, ecchymoses et collapsus (*Mmes Ta.... St...* et *Sg...*), sont survenus après hématome rétro-placentaire. Ils ont été mis en évidence après la délivrance, donc après une évacuation utérine tardive.

Par contre, *Mme Marie-Yvonne S..., Renée Gr...* et *Zineb Ta...* paraissent avoir réagi plus vite au traitement, et surtout *Mme S...* Or, toutes ont eu un accouchement terminé artificiellement par voie haute. *Mme S...* a même subi une hystérectomie. Chez ces parturientes, le premier signe d'alarme a été une hématurie allant de pair avec un état de choc non expliqué par l'hémorragie vulvaire.

Ainsi donc, est mis en évidence l'intérêt qu'il y a à terminer au plus tôt l'accouchement pour supprimer le foyer production d'enzymes lytiques. Il ne semble donc pas qu'il faille à tout prix, sous prétexte que l'enfant est mort, terminer l'accouchement par voie basse.

Toutes les femmes ayant présenté un syndrome hémorragique par incoagulabilité sanguine après hématome rétro-placentaire avaient ce teint jaune paille des chocs toxiques. Ce teint précédait parfois d'une heure la chute tensionnelle.

Au choc toxique s'associe un choc hémorragique et tout retard pris pour la réanimation aggrave la fibrinolyse.

— Ainsi, *Mme Marie-Odile L...* recevra :

— 8 grammes de fibrinolyse ;

— 4 millions d'iniprol ;

pour ramener son temps de coagulation à la normale, et ceci après un accouchement normal. Par contre, elle n'a reçu qu'un seul flacon de sang.

— *Mme Zineb Ta...* est en état de collapsus, pourtant 4 g de fibrinogène seront suffisants, mais elle a reçu d'importantes quantités de sang frais et conservé, ainsi que du plasma.

Donc, lorsqu'on emploie une quantité importante de sang, la dose de fibrinogène nécessaire est moindre. Avec le sang et le plasma, on répare la volhémie et on apporte tous les principes nécessaires à la coagulation.

Enfin, l'emploi des anti enzymes associés à la réanimation permet de réduire les apports sanguins en jugulant rapidement la fibrinolyse.

Quant à notre dernière observation, elle met en évidence l'intérêt de la surveillance clinique et biologique des femmes susceptibles de faire une fibrinolyse, l'intérêt d'un traitement antifibrinolytique prophylactique, ainsi que la nécessité d'une réanimation prompte et énergique.

Quant aux deux cas de *post-abortum*, il semble plus s'agir de fibrinolyse que d'afibrinogénémie. Fibrinolyse due sans doute à la production d'activateurs du plasminogène d'origine bactérienne.

De ces quelques remarques, on essaiera de dégager les grandes lignes du traitement du syndrome hémorragique par incoagulabilité sanguine.

1) Traitement prophylactique :

— Eviter le choc, qu'il soit hémorragique, toxique ou infectieux.

— Eviter les accouchements longs, les expulsions qui durent.

— Avec l'acide epsilon-amino-caproïque, on possède une arme de maniement facile, atoxique et de prix modéré.

On pourra donc l'utiliser chez toute femme susceptible de faire un syndrome hémorragique par incoagulabilité sanguine (hématome rétro-placentaire, rétention d'œuf mort).

Il faut l'utiliser à la dose de 10 à 15 g en I.V. dès que possible dans l'hématome rétro-placentaire, puis, si nécessaire, on complète par une perfusion de 10 g.

Ce médicament peut aussi être utilisé aux mêmes doses par voie buccale.

2) Traitement curatif :

Dès que le syndrome d'hémorragie par incoagulabilité sanguine est suspecté, il faut faire les prélèvements nécessaires à la confirmation et, sans en attendre les résultats, il faut :

a) Lutter contre le choc par :

— la mise en Trendelenbourg ;

— l'oxygénothérapie ;

— l'injection intra-veineuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone : 150 mg à répéter si besoin. Ce médicament a d'ailleurs une certaine action antifibrinolytique ;

— le rétablissement de la volhémie par des tranfusions iso-groupe massives et sous pression au début. On rétablit ainsi la masse sanguine et on apporte les facteurs nécessaires à l'hémostase. Lors de l'emploi de sang conservé en quantité importante, on n'oubliera pas d'adjoindre 1 g de gluconate de calcium tous les deux flacons.

b) Lutter contre l'afibrinogénémie et la fibrinolyse. Ce traitement est institué en même temps que la réanimation.

On injecte en intra-veineuse, 2 g de fibrinogène à la seringue et on installe ensuite une perfusion plus ou moins rapide de 4 à 12 g de fibrinogène. Du plasma peut être intercalé aux flacons de sang.

On y associe :

— de l'iniprol, par exemple 2 millions d'unités à la seringue, puis 2 millions en perfusion. C'est ce médicament que l'on emploie généralement dans les syndromes graves ;

— ou du zymofren de 50 à 100.000 unités en dose de charge à la seringue, puis de 200 à 500.000 unités en perfusion ;

— ou de l'acide epsilon-amino-caproïque à la dose de 10 g à la seringue, puis une perfusion de 8 à 10 g.

3) Le traitement obstétrical :

Lorsque le syndrome d'hémorragie par incoagulabilité sanguine survient :

a) Au cours du travail : il faut diriger celui-ci par l'emploi des antispasmodiques ou des ocytociques ou leur association.

— Dans l'hématome rétro-placentaire, il faut pratiquer une rupture large et précoce des membranes.

Si, malgré cela, le travail stagne, l'indication de césarienne pourra être posée.

Le temps d'expulsion doit être court chez cette femme fatiguée. On le diminuera par une application de forceps.

— Enfin, une délivrance artificielle ou une révision utérine seront indiquées pour s'assurer de la vacuité utérine, permettant ainsi l'administration d'ocytociques intra-muros.

Ainsi, les hémorragies de la délivrance par rétention placentaire et inertie utérine seront évitées.

b) Dans les rétentions d'œuf mort, il faut déclencher le travail avant que la rétention n'atteigne vingt et un jours. Garder les membranes jusqu'à ce que la dilatation soit complète.

Là aussi, il faut pratiquer une délivrance artificielle ou une révision utérine.

Sous l'action de ces différentes thérapeutiques, le choc se compense, l'hémorragie se tarit, des caillots réapparaissent.

Le temps de coagulation revient plus tardivement à la normale. Ce syndrome réagit d'autant plus vite que la réanimation est plus intensive. En général, lorsque le temps de coagulation est revenu à la normale, il n'y a pas de rechute en obstétrique.

RECAPITULATIF

Parmi ces 10 observations, nous avons :

— Avortements sans rétention d'œuf mort 2
— Accouchements normaux 2
— Accouchements dystociques 6
  — hématomes rétro-placentaires : 5
  — spatules : 1

Traitement qualitatif		*Traitement dans le temps*	
— Sang frais	1	*1958*	Sang frais
— Sang conservé	10		Sang conservé
— Fibrinogène	10		Plasma
— Plasma	2		Fibrinogène
— Iniprol	2	*1961*	+ Hémisuccinate
— Zymofren	3	*1963*	+ Iniprol
— Hémisuccinate hydrocortisone .	4		Zymofren
		1964	Acide amino-caproïque

PRONOSTIC

Mode d'expulsion	*Nombre de ces cas réagissant au traitement*		
	Entre 1 à 2 h	*2 à 3 h*	*3 à 4 h*
Voie haute 3	0	3	0
Voie basse 7	1	2	3

CONCLUSIONS

On obstétrique, les hémorragies par incoagulabilité sanguine surviennent chez des femmes qui présentaient jusqu'alors une hémostase normale. Ces hémorragies se caractérisent par la diminution ou la disparition du fibrinogène dans le sang circulant (afibrinogénémie) ou par une activité lytique anormale du plasma (fibrinolyse), les deux processus étant souvent associés. Il semble y avoir dans ces hémorragies obstétricales une succession des deux mécanismes physiopathologiques.

L'incoagulabilité sanguine est due, dans un premier temps, à la libération massive de thromboplastine tissulaire provoquant dans le système vasculaire maternel des phénomènes de coagulation et une consommation excessive de fibrinogène ; puis, secondairement, l'organisme réagit à ces thromboses multiples par la formation et la libération dans le sang circulant de substances fibrinolytiques.

Ces hémorragies par incoagulabilité sanguine surviennent le plus souvent au cours des hématomes rétro-placentaires et après les rétentions d'œuf mort. Elles revêtent habituellement une allure aiguë.

— Cliniquement, le sang de l'hémorragie vulvaire est incoagulable, ainsi que le sang prélevé au pli du coude.

— Le diagnostic est confirmé par deux tests dont l'exécution est facile et rapide :

a) le test à la thrombase. Le sang mis en présence d'un excès de thrombase ne coagule pas ;

b) le test de Von Kaulla, ou temps de lyse des euglobulines.

Le pronostic de ces hémorragies s'est transformé avec l'apparition successive d'agents thérapeutiques nouveaux : le sang, le plasma, le fibrinogène, les anti enzymes.

Ces hémorragies, avant la pratique des transfusions, étaient le plus souvent mortelles. Des guérisons, cependant, ont pu être obtenues grâce aux seules transfusions. Mais ces transfusions devaient être

massives et précoces. Elles ne pouvaient en effet être efficaces qu'au stade d'afibrinogénémie qui, le plus souvent, est suivie d'une fibrinolyse.

Par la suite, le plasma, qui apporte tous les éléments de la coagulation, a été utilisé avec les transfusions. Cette association a marqué un progrès thérapeutique. Mais les risques de choc que comportait l'emploi du plasma en ont limité l'usage.

Avec l'utilisation du fibrinogène, le nombre des guérisons a augmenté. Les doses employées doivent être importantes ; il faut en effet 2 g de fibrinogène pour augmenter de 0,5 g la fibrinogénémie. Par ailleurs, il ne suffit pas de compenser l'absence de fibrinogène, mais il faut aussi faire face à la fibrinolyse. C'est dire l'importance de la découverte des anti enzymes. Mais en obstétrique, si le sang, le plasma et le fibrinogène peuvent à eux seuls permettre la guérison des hémorragies, il n'en est pas de même pour les antienzymes.

Ces produits n'agissent en effet que sur le processus fibrinolytique, en empêchant la destruction du fibrinogène. Le pronostic s'améliore si, à l'administration précoce d'antienzymes, on associe une réanimation correcte, rétablissant la masse sanguine et apportant du fibrinogène en excès.

La guérison du syndrome hémorragique dépend aussi pour beaucoup de la rapidité d'installation du traitement.

Enfin, le mieux est d'envisager un traitement prophylactique de ces hémorragies par incoagulabilité grâce à l'administration préventive d'antienzymes au cours des hématomes rétro-placentaires, des rétentions d'œuf mort. C'est là l'indication tout spécialement de l'acide epsilon-amino-caproïque, médicament atoxique et d'utilisation aisée. Son action élective sur le pouvoir fibrinolytique réduit la consommation de fibrinogène, permettant de maintenir la fibrinogénémie au-dessus du seuil de 1 gramme.

L'évolution actuelle du pronostic dépend donc surtout :
— d'une meilleure connaissance de la physio-pathologie ;
— du traitement correct des accidents aigus ;
— du traitement prophylactique des syndromes hémorragiques.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
MERGER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Aboulker (P.). — L'action de l'acide epsilon-amino-caproïque sur le saignement en chirurgie urinaire. (*Anesth. Analg.*, 1963.)

André (R.). — Les hémorragies cataclysmiques par fibrinolyse en obstétrique, en chirurgie, en médecine. (*Presse Méd.*, 1963.)

Astrup (T.), Mullertz. — The fibrin plate method of estimating fibrinolytic activity. (*Arch. Biochem. Biophys.*, 1952.)

Bel (A.). — La thérapeutique par les inhibiteurs de trypsine et de plasmine. Les inhibiteurs d'enzymes protéolytiques. (*Monog. Sté Méd. Hôp. Lyon*, 1962.)

— La fibrinolyse. (*Cahiers Méd.*, 1962.)

— Les fibrinolyses médicales. Leurs problèmes étiologiques et physio-pathologiques. (*J. Méd. Lyon*, 1963.)

Bernard (A.). — La pancréatite aiguë. Toxémie enzymatique. Etude expérimentale des antitrypsines. (*P.M.*, 1959.)

Bernard (A.), Vairel (E.), Thély (M.). — Aspect thérapeutique actuel de la pancréatite aiguë. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 1961.)

Bousser (J.), Nauciel. — Les fibrinolyses médicales. (*J. Méd. Ch. Prat.*, 1961.)

Briard (P.). — Contribution à l'étude du traitement des hémorragies obstétricales par afibrinémie au moyen de l'inhibiteur de Kunitz. (*Thèse Méd.*, 1962.)

Bucher (J.). — Pancréatite aiguë au huitième mois de la grossesse chez une secondigeste de vingt-trois ans. Traitement par l'antienzyme 9.921. Guérison. Accouchement normal à terme. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst.*, 1961.)

Caen (J.). — Plaquettes sanguines et fibrinolyse. (*Path. Biol.*, 1961.)

Caen (J.) et coll. — Etude de la fibrinolyse au cours des hémopathies malignes. (*Congrès Europ. Hématol.*, 1957.)

Cavaroc (M.), Cuvelier, Terrasse et coll. — Fibrinolyse. Conceptions actuelles. Utilisation thérapeutique. (*Société Sc. Méd. Clermont-Ferrand*, 1961.)

Cohen. — Les syndromes hémorragiques par trouble de la coagulation en obstétrique. (*Gaz. Méd.*, 1962.)

Croizat (P.) et coll. — Les afibrinogénémies hémorragiques. (*J. Méd. Lyon,* 1947.)

Croizat (P.), Favre-Gilly (J.). — La fibrinolyse médicale. (*Hémostase,* 1961.)

Colette (C.). — Une fibrinolyse traitée par le C.Y.66. (*Sté Nat. Gyn. Obs. France,* Nancy, 1961.)

Dastre (A.). — Fibrinolyse dans le sang. (*Arch. Phys. Norm. Path.,* 1893.)

Dausset (J.) et coll. — Fibrinolyse du sang périphérique au cours du flux menstruel physiologique. (*Proc. Sixth. Congr. of Europ. Soc. Haematol.,* 1957.)

Ducos (J.), Bierme (R.). — La fibrinolyse et sa thérapeutique. (*Le Sang,* 1957.)

Favre-Gilly. — Fibrinolyse et grossesses interrompues par sensibilisation au facteur Rhésus : considérations sur les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. (*Rev. Hématol.,* 1952.)

Germain (A.), Auvert (J.), Faure (J.). — Deux cas de fibrinolyse au cours d'anastomose porto-cave pour cirrhose décelée par l'étude per-opératoire détaillée de la coagulation et traitée avec succès par l'inhibiteur pancréatique C.Y.66. (*Méd. Acad.,* 1961.)

Giraud (B.). — La fibrinolyse obstétricale. (*Progrès Méd.,* 1963.)

Giraud (G.). — Fibrinolyse relevant d'un épithélioma de l'ovaire. (*Montpellier Méd.,* 1961.)

Guilhem (P.), Pontonnier (A.), Bierme (P.), Monrojies (M.). — Comment traiter efficacement les syndromes hémorragiques par incoagulabilité en obstétrique. (*Toulouse Méd.,* 1961.)

Kunitz (M.), Northrop (J.H.). — Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin of a trypsin inhibitor and an inhibitor trypsin compound. (*J .Gén. Physiol.,* 1947.)

Lande (M.), Vergoz (D.), Léger (L.). — Essai de traitement de la fibrinolyse par les inhibiteurs d'enzyme. (*P.M.,* 1960.)

Lande (M.). — Acide epsilon amino-caproïque et fibrinolyse. (*Presse Méd.,* 1962.)

Lande (M.), Léger (L.). — Diagnostic et traitement des états fibrinolytiques au cours de la chirurgie de l'hypertension portale. (*Hémostase,* 1961.)

Larcan. — Les syndromes fibrinolytiques. La thérapeutique fibrinolytique. (*Œuvre Méd.,* 1963.)

Larrieu (M.). — Traitement des fibrinolyses aiguës. (*Sem. Thérap.,* 1963.)

Le Gall. — Contribution à l'étude des fibrinolyses chirurgicales. A propos de deux observations. (*Thèse Méd.,* Nantes, 1961.)

Léger (L.), Vergoz (D.) et Lande (M.). — Prévention et traitement de la fibrinolyse par l'inhibiteur de Kunitz. (*Mém. Acad. Chir.,* 1961.)

Léger (L.). — La fibrinolyse. Traitement d'avenir des thromboses veineuses. (*P.M.*, 1961.)

Léger (L.), Lande (M.). — Diagnostic et traitement des états fibrinolytiques au cours de la chirurgie de l'hypertension portale. (*Information Méd.*, 1961.)

— Les accidents hémorragiques graves dus à la fibrinolyse. Prévention et traitement par les inhibiteurs d'enzyme. (*Corse Méditerr. Méd.*, 1962.)

Léger (L.), Soulier (J.P.). — A propos de la posologie des inhibiteurs d'enzyme. (*Mém. Acad. Chir.*, 1961.)

Lévy (J.), Parent (B.), Nicolas (A.), Merger (R.). — Fibrinolyse aiguë chez une accouchée. Guérison par l'inhibiteur de Kunitz. (*P.M.*, 1961.)

Lévy (J.). — Deux nouveaux cas de fibrinolyse obstétricale traités par l'inhibiteur de Kunitz. (*Presse Méd.*, 1962.)

Leroux (M.), Leroux (P.), Hermouet (L.), Leroux (M.J.), Blain (C.) et Guimbretière (J.). — Emploi de l'inhibiteur d'enzyme 9.921 R.P. dans deux cas obstétricaux d'incoagulabilité du sang. (*Journ. Méd. Nantes*, 1962.)

Lemaire (A.). — La fibrinolyse. (*Marseille Méd.*, 1962.)

Malige (P.). — La fibrinolyse sanguine. Les états fibrinolytiques. (*Thèse Méd.*, Paris, 1961.)

Marchal (G.), Samama (M.). — Les fibrinolyses aiguës en chirurgie majeure et leur traitement. (*VII*[e] *Congrès Un. Inter. Thér.*, Genève, 1961.)

Marchal. — Colloque sur les accidents cataclysmiques de fibrinolyse. (*Presse Médicale*, 1961.)

Marchal (G.). — Fibrinolyse mortelle au cours d'une anastomose porto-cave pour cirrhose compliquée d'hématémèses récidivantes. (*Presse Méd.*, 1959.)

Marchal (G.) et coll. — Les agents actuels de la thérapeutique antifibrinolytique. (*Sem. Hôp. Paris*, 1962.)

Parent. — Les hémorragies obstétricales pour troubles de la coagulation sanguine. (*Bull. Méd.*, 1961.)

Pérugini (S.) et coll. — Syndrome hémorragique par fibrinolyse au cours de la leucémie myéloïde aiguë (1960).

Quenneville (G.). — La fibrinolyse. (*Union Méd. Canada*, 1963.)

Ravina (J.H.). — Les hémorragies obstétricales par troubles de la coagulation. (*Presse Méd.*, 1962.)

Revol (I.), Favre-Gilly. — Etude statistique des cas de fibrinolyse observés pendant cinq ans dans un laboratoire d'étude de la coagulation. (*Sang*, 1958.)

Revol (I.) et coll. — Les fibrinolyses hémorragiques au terme de grossesses interrompues par immunisation anti-Rh. (*Sang*, 1952.)

Richet (G.), Alagille (D.). — La protéolyse précoce au cours des anuries hémolytiques du *post-abortum*. (*Rev. Franç.*, 1957.)

Rousselot (L.M.). — L'inactivation par le foie des enzymes fibrinolytiques. (*Presse Méd.*, 1963.)

Samama (M.), Yver (J.). — Le rôle du biologiste au cours des fibrinolyses hémorragiques. (*Pharm. Biol.*, 1961.)

Soulier (J.P.), Prou-Wartelle (O.), Dormout (J.). — Etude de divers inhibiteurs d'enzymes protéolytiques sur la coagulation et la fibrinolyse. (*Revue d'Hématologie*, 1960.)

Soulier (J.P.). — Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par défibrination et avec fibrinolyse à la suite d'un avortement par injection intra-cutanée d'eau de Javel. Problème des défibrinations en obstétrique et en gynécologie. (*Rev. Hémat.*, 1952.)

— Modification *in vivo* des facteurs de coagulation dans les fibrinolyses. Valeur du déficit en pro-accélérine pour le diagnostic des protéolyses frustes ou latentes. (*Sem. Hôp. Paris*, 1956.)

— Utilisation du fibrinogène injectable en thérapeutique. (*Sem. Hôp. Paris*, 1956.)

— Traitement des syndromes hémorragiques liés à un trouble de la coagulation. (*Cahiers Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1962.)

Stacher (A.). — Action de l'acide amino-caproïque (1962).

Tillet (W.S.), Garner (R.L.). — The fibrinolytic activity of hemolytic streptocci. (*J. Exp. Méd.*, 1933.)

Vairel (E.) et coll. — Mise en évidence d'une activité inhibitrice de l'inhibiteur de Kunitz sur une fibrinolyse expérimentale. (*Sem. Hôp. Paris*, 1960.)

Vairel (E.). — La fibrinolyse en chirurgie. (*Presse Méd.*, 1963.)

Vergoz (D.) et coll. — Prévention et traitement des fibrinolyses par l'inhibiteur de Kunitz.

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV^e^